Aus der Gastherapeutischen Abteilung der Militärärztlichen Akademie Berlin
Leiter: Oberfeldarzt Dozent Dr. Muntsch

Über Calciumtherapie der durch Dichlordiäthylsulfid verursachten Hautschädigungen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
an der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

Vorgelegt von

Harry Ermert

aus Siegen

Tag der Promotion: 19. Oktober 1939

Druck von Thiele & Schwarz, Kassel-Wilhelmshöhe

M 236

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin.

Dekan: Prof. Dr. Siebeck
Referent: Oberstarzt Dr. O. Muntsch
Korreferent: Prof. Dr. Heubner

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Die Arbeit wurde unter Leitung
von Oberstarzt *Dr. Muntsch* durchgeführt.

Seit der wirksamen Verwendung des Dichlordiäthylsulfids (Ds.) im Weltkrieg hat sich die Forschung vielfach mit der einzigartigen Giftwirkung und seiner Unschädlichmachung befaßt. Die bisher geübte erste Hilfe bezweckt im wesentlichen durch frühzeitige mechanische Entfernung oder chemische Lösung bzw. Bindung den noch nicht eingedrungenen und wirksam gewordenen Giftstoff unschädlich zu machen (kausales Entgiftungsverfahren). Die Behandlung der späteren, sichtbaren Schädigung richtet sich dann lediglich gegen die Erscheinungen der örtlichen Gewebsschädigung und ihre Folgen, schließlich gegen die sekundäre bakterielle Infektion. Wie beschränkt die Möglichkeiten einer kausalen Hilfeleistung sind, zeigt *Flury*, der ein bis zwei Minuten für ausreichend hält, um eine bereits „irreversible Bindung zwischen Gift und Gewebe" entstehen zu lassen.

Büscher gibt an, daß drei Minuten als äußerste Grenze der vollen Wirksamkeit der meist üblichen Chlorkalkmethode bei Menschen zu gelten hat.

Eine Milderung der Giftwirkung durch Chlorkalk und andere örtlich wirksame Mittel kann bei Tieren noch 30 Minuten nach Beginn der Einwirkung nachgewiesen werden.

Unter Beachtung der Bedeutung des raschen Eindringens in die Haut und der offenbar schon früh einsetzenden Gewebsschädigung liegt der Gedanke nahe, über die örtlich angewandt bewährten Mittel hinaus zu prüfen, ob auf dem Wege über den Organismus — wie auch bei anderen Krankheitszuständen der Haut — durch ein innerlich prompt wirkendes Heilmittel ein Zurückdrängen der verheerenden Giftwirkung bzw. eine Förderung der geweblichen Abwehrreaktion möglich ist. Der vorliegenden Arbeit ist die Prüfung einer Calciumwirkung zur Aufgabe gestellt.

Eine umfangreiche Literatur zeigt die zweifellos recht verwickelten Verhältnisse sowohl hinsichtlich der biologischen Funktion des Calciums als auch der chemisch-physikalischen Zustandsformen, in denen das Mineral im Organismus zugegen ist. Die theoretischen und experimentellen Grundlagen des Ca-Stoffwechsels, sowie der speziellen Eigenschaften, die für die Beeinflussung unserer Hautschädigung von Wert erscheinen, sollen berücksichtigt werden.

Ca ist ein unentbehrliches Bestandteil aller Zellen und Körpersäfte.

Im Blut lassen sich drei verschiedene, funktionell überaus bedeutsame Ca-Formen nachweisen:

1. Frei ionisiertes Ca
   (3 mg% des Gesamtblutkalkes).
2. Nicht dissoziiertes Ca in Form von $Ca(HCO_3)_2$
   (65—75 mg%).
3. Kolloidales, an Eiweiß gebundenes Ca
   (25—30 mg%).

Über die Beziehungen und die wirksame Form der in Blut und Gewebe vorkommenden Fraktionen herrschen geteilte Auffassungen. Die meisten Autoren halten das ionisierte, nicht an Eiweiß gebundene Ca für die physiologisch einzig wirksame Zustandsform. *Heubner* und besonders amerikanische Autoren schenken der Anwesenheit eines fein dispersen Ca-Phosphats besondere Beachtung. Für die Beurteilung der Kalkverhältnisse sehen wir eine meßbare Einheit zunächst im Blutkalkspiegel überhaupt. Bei Anerkennung ganz geringer physiologischer Schwankungen des Blutkalkspiegels zeigen eingehende Untersuchungen, daß der gesunde Organismus peinlich bestrebt ist, dessen Konstanz aufrecht zu erhalten. Der Durchschnittswert beträgt 10—11 mg%. Für die Regulation sind Parathyreoidea, die Blutalkalescenz, der Blutphosphor, Vitamin D, hormonale Einflüsse u. a. Faktoren von Bedeutung.

Erhebliche Schwankungen des Kalkspiegels werden bei verschiedenen Funktionsstörungen und pathologischen Vorgängen (bei Rachitis, Tetanie, Osteomalacie, exsudativer Tbc usw.) beobachtet. Andererseits wird die primäre Kalkarmut der Gewebe vielfach als krankheitsbegünstigendes Moment betrachtet. Es sind also Menge und wirksame Form des Ca schon für die Erhaltung des physiologischen Gleichgewichts des Organismus von maßgebender Bedeutung. Um darüber hinaus die pharmakologische Wirkung des Ca therapeutisch zu verwerten, ist zunächst die Frage von großem Interesse, ob und inwieweit der Blutkalkspiegel durch verschiedenartige Darreichung von Ca-Gaben beeinflußt werden kann. Zahlreiche Versuche beweisen, daß nun tatsächlich eine Beeinflussung weitgehend stattfindet. Damit kommt der Ca-Darreichung und anderen exogenen Faktoren, die das Blut-Ca und damit die physiologisch wesentliche Ionisation beeinflussen, größte klinische Bedeutung zu.

Rothlin beschreibt in zusammenfassender Arbeit Resorption und Wirkungsweise der verschiedenartig angewandten Ca-Gaben. Zum Beweis der Resorption werden experimentelle und therapeutische Ergebnisse angeführt. Anscheinend läuft die physiologische Wirksamkeit der verabreichten Ca-Gaben der Erhöhung des Blutkalkspiegels weitgehend parallel. Für äquimolare Mengen des früher verwandten $CaCl_2$ und der modernen Ca-Salze (hier: Ca-Glukonat) ergeben sich hinsichtlich der Wirkung analoge Ver-

hältnisse. Bezüglich der Ca-Resorption wird für die Darreichungsarten folgendes nachgewiesen:

1. *Orale Ca-Darreichung:*

   Sehr mäßige Erhöhung des Blutkalkspiegels.
   Maximalwerte nach 1—2 Stunden.
   Ausgangswert (Normalspiegel) nach 6 Stunden erreicht.

2. *Intravenöse Ca-Darreichung:*

   Schnellste erhebliche Erhöhung des Blutkalkspiegels, beschleunigte Ausscheidung durch Niere und Darm.
   Maximalwerte nach 5 Minuten.
   Normalspiegel nach 2 Stunden.

3. *Subkutane und intramuskuläre Ca-Anwendung:*

   Gleichmäßige Steigerung und Erhöhung des Blutkalkspiegels für längere Zeit; vorteilhafte Resorptionsverhältnisse (Depotwirkung).
   Maximalwerte nach 20—60 Minuten.
   Ausgleich zur Norm nach 6 Stunden.

Die exakte zahlenmäßige Erfassung der ins Blut übertretenden Ca-Menge ist wegen der gleichzeitigen Abwanderung in die Gewebe und der Ausscheidung durch Niere und Darm kaum möglich. Die Bestimmung der Resorptionsmenge erscheint nicht einmal von absoluter Wichtigkeit. Wesentlich für die erfolgreiche Ca-Therapie ist vielmehr, daß entsprechend der Blutkalkerhöhung das im Überschuß zugeführte Ca von den erkrankten Geweben aufgenommen wird bzw. durch funktionelle Beeinflussung des Organismus die gewünschte Wirkung eintritt. Untersuchungen in dieser Hinsicht sind erfolgt. *Rothlin* berechnet, daß bei intravenöser Ca-Anwendung bereits nach 5 Minuten 60 % der verabreichten Menge aus dem Blut ins Gewebe diffundiert sind. *Karrenberg* erörtert sogar die Speicherung des Ca elektiv durch pathologisch veränderte Gewebe. Die Angabe *Sterns*, daß nach Ca-Injektion die Kaninchenhaut ärmer an Ca wird, ist bisher nicht bestätigt worden. Besondere Bedeutung für die Ca-Retention hat die H-Ionenkonzentration. Nach *Rehfeld* bedingt Azidose Lockerung des Kalkes in den Körperzellen, dadurch erhöhte Ausscheidung aber auch der Ionisation entsprechende physiologische Wirkungen. Es bestehen anscheinend wechselseitige Beziehungen. So sprechen *Wieland* und *Fuerst* den Ca-Verbindungen säuernde Eigenschaften zu. *S. Hermann* und *Fuerst* erbrachten den Nachweis, daß Säuren (besonders Ameisen- und Glukonsäure) ausgesprochen antiphlogistisch wirken und sich in dieser Hinsicht wie Kalksalze verhalten.

Grundlegend für die Klärung der uns interessierenden spezifischen entzündungs- und exsudationshemmenden Wirkung des Ca und der darauf fußenden zweckmäßigen Therapie sind die Versuche von *Chiari* und *Januschke*. Durch genügende Anreicherung des tierischen Organismus mit Kalksalzen ($CaCl_2$) gelang es ihnen, die mit Jodnatrium, Thio-

sinamin und Diphtherie-Toxin künstlich erzeugten Pleura- und Pericardergüsse, sowie die durch Senfölinstillation erzeugte Conjunktivitis beim Kaninchen zu verhindern oder abzuschwächen. Die Autoren erklären die Ca-Wirkung auf verschiedenartig erzeugte Transsudation und Exsudation durch Abdichtung der Gefäßwände und Festigung der Zellgrenzflächen. Diese auch von *H. H. Meyer* vertretene Auffassung wird von *Starkenstein* und *Rosenow* experimentell bestätigt.

Rothlin ergänzt die genannten Ergebnisse durch die Annahme eines unmittelbaren Eingreifens des Ca in den Mechanismus der Sekretion. *Schade* betrachtet das Ca als Stabilisator der Membrankolloide, das eben den normalen Kolloidenzustand aufrecht erhält bzw. wiederherstellt.

Wright konnte wohl als erster am Menschen die günstige Beeinflussung exsudativer Hauterkrankungen (Serumexanthem, Urticaria, Oedem) durch $CaCl_2$ rein empirisch beobachten. Er erklärt diese Erfolge irrigerweise mit der gerinnungsfördernden Wirkung des Ca. *Hamburger* und *De Haan* sprechen dem Ca positiv chemotaktische Wirkung auf die Zellen zu.

Gegenüber der Abnahme der natürlichen Immunität des Gewebes bei Kalkmangel fördert Ca-Zufuhr die Emigration der Leukozyten, deren Phagozytosefähigkeit und verleiht so den entzündlichen Organen erhöhte Resistenzkraft. Das morphologische Blutbild ist derart vom K/Ca-Quotient abhängig, daß Ca-Übergewicht mit Leukozytenanstieg und myeloischer Tendenz einhergeht.

Heubner, Rona und andere Autoren sehen das Wesen der Ca-Wirkung in einer depressiven Beeinflussung des vegetativen und zentralen Nervensystems. Die günstigen Ergebnisse der Ca-Behandlung von Erscheinungen, die als Reizäußerungen des vegetativen, besonders des parasympathischen Nervensystems aufzufassen sind, werden so verständlich. *Zondek* vermutet, daß Ca über die nervösen vegetativen Vorgänge den Sekretions- bzw. Entzündungsmechanismus beeinflußt.

Über die Theorie des Ca-Einflusses auf entzündliche Vorgänge bestehen also verschiedene Auffassungen. Wahrscheinlich sind die chemisch-physikalische Wirkung, die Beeinflussung der speziellen Entzündungsvorgänge und der des vegetativen Nervensystems in ihrem einheitlichen Zusammenwirken wesentlich. Die mehrfachen Angriffspunkte der Ca-Wirkung sowie die in Versuchen und therapeutischen Maßnahmen erprobten und sichergestellten Wirkungen im lebenden Organismus rechtfertigen den überaus weitgespannten Indikationsbereich. Folgende Ergebnisse erscheinen für die Behandlung unserer Hautschädigung von besonderer Bedeutung:

Billigheimer beschreibt den günstigen Einfluß des Ca auf das toxisch geschädigte Kreislaufsystem. Abweichend von bisherigen Beobachtungen (Magnus, Hörnecke) erzielen *Richters, Eichholz* und *Wachsmuth* bezüglich der Wirksamkeit der Ca-Therapie des Lungenödems ein völlig negatives Ergebnis. Bei Anwendung großer Dosen werden hier Schädigungen der

Gefäßwände, akute Herz- und Lungen- sowie zentrale Vergiftungserscheinungen beobachtet.

Starkenstein zeigt die rettende bzw. die den Krankheitsverlauf günstig beeinflussende Wirkung der $CaCl_2$-Injektion bei verschiedenartig vergifteten Versuchstieren. Er deutet die Giftwirkung (es handelt sich um Fluorwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Oxalsäure, höhere Fettsäuren) als Folge des Ca-Entzugs und Ersatz desselben durch Na und K. Über die Kalkverhältnisse bei Hautkrankheiten liegen verschiedene Untersuchungen vor. Nach *Dörffel* sind Veränderungen im Mineralgehalt für die Entzündungsbereitschaft der Haut mitverantwortlich zu machen. Er betont die Depotwirkung der Haut für Ca und andere Mineralien und erörtert die Beeinflussung derselben bei verschiedenen Dermatosen durch Vitamin D, Epithelkörperchenhormon und Ca-Darreichung. Auf diese Weise wird auch die günstige Wirkung einer vitamin- und kalkreichen Diät auf das Hautorgan (nach *Gerson)* verständlich.

Luithlen, der als Indikationsgebiet der Ca-Anwendung in der Dermatologie alle exsudativen, vorzugsweise akuten Prozesse bestimmt, beschreibt, wie auch *Karrenberg,* bei gewissen subkantanen und chronischen Hautkrankheiten die ausgezeichneten Erfolge bei verschiedenartigen Dermatosen.

Steffen und *Werner* berichten über Erfolge der parenteralen Ca-Therapie beim Höhensonnenerythem und bei Verbrennungen ersten und zweiten Grades. Bei rechtzeitiger Ca-Gabe konnte die Blasenbildung regelmäßig verhütet werden. *Pfannenstiel* weist nach, daß die Bildung eitriger Hautprozesse bei intrakutan mit Staphylokokken infizierten Kaninchen durch Ca-Glukonat stark gehemmt wird.

Der neuartige Versuch, durch Ca-Behandlung das langwierige Krankheitsbild der Dichlordiäthylsulfidhautschädigung zu beeinflussen, erscheint gerechtfertigt:

1. durch die bestehende Indifferenz der Schädigung gegenüber therapeutischen Maßnahmen,
2 durch die Annahme, daß die Ca-Therapie immerhin wichtige Faktoren der Krankheitsgenese oder Symptome derselben erfaßt.

Es sei nur erinnert an die klinisch und histologisch nachweisbaren Vorgänge, wie Rötung, Juckreiz, Schwellung, Ödem, Blasenbildung, entzündlich toxische Gefäßveränderungen, erhöhte Gefäßpermeabilität, exsudativ entzündliche Vorgänge, toxische Allgemeinsymptome.

Der Einwand, die Ca-Darreichung könne die entzündliche Hyperämie der Haut des geschädigten Bezirks hemmen und damit den natürlichen Entzündungs- und Heilkräften entgegenwirken, wird durch den Krankheitsverlauf selbst widerlegt; denn es kann wohl kein Zweifel darüber bestehen, daß die durch Ds.-Einwirkung bedingte Gewebsschädigung in den weitaus

meisten Fällen dem biologischen Abwehrvermögen des Organismus weit überlegen ist. Es handelt sich hier um einen überdurchschnittlichen Angriff auf den Organismus; somit ist eine Hilfeleistung und Beeinflussung der geweblichen Reaktionsmöglichkeit geradezu notwendig und die Indikation zur Ca-Therapie ohne weiteres gegeben. Da eine möglichst frühzeitige Beeinflussung der Schädigung erstrebt wird, wird der schlagartig einsetzenden Ca-Einwirkung, d. h. der Injektionsbehandlung, der Vorzug gegeben werden müssen. Für die letztliche Beurteilung des Heilmittels dürfen jedoch nur die praktischen Ergebnisse maßgebend sein, zumal weder die pharmakologische Wirkungsweise des Giftes einheitlich geklärt ist, noch die feinsten Verzweigungen der Ca-Wirkungen völlig klarliegen. Eine Literatur des zu prüfenden Anwendungsgebietes liegt nicht vor.

Experimenteller Teil

Allgemeine Vorbemerkung:

Die Untersuchungen werden an Kaninchen- und Meerschweinchenhaut vorgenommen. Für den einzelnen Versuch werden 4—6 Tiere möglichst gleicher Beschaffenheit ausgewählt (nach Rasse, Alter, Gewicht, Farbe, Fütterung, Ohrgröße beurteilt). Zur Erzeugung der Hautschädigung dienen unverdünnte 10%ige alkoholische und in CCl_4 gelöste, jeweils abgemessene Mengen von Ds.

Das Aufbringen der Giftmenge erfolgt

a) mittels Verstreichen des in einer Pipette entnommenen,

b) durch Auftropfen genau dosierter Kampfstoffmengen auf die jeweils gleichgroße Innenohrfläche des Kaninchens bzw. die Rückenhaut des Meerschweinchens.

Die Versuchstiere werden zur Verhütung des Abwischens des Giftes für die Dauer des Eindringens des flüssigen Kampfstoffes und der folgenden Ca-Injektion in entsprechenden Kästen ruhiggestellt. Nach der Verlostung* erfolgt die Ca-Darreichung in wechselnden Zeitabständen und Mengen. Schutzverbände gegen Scheuern, Verunreinigung und Infektion erweisen sich als unbrauchbar. Die Tiere werden in Einzelkäfigen untergebracht und täglich geprüft auf örtliche und allgemeine Veränderungen und der Befund protokolliert. Das Gewicht wird fortlaufend festgestellt. Die Beeinflussung der Hautschädigung durch Ca-Gaben wird später im histologischen Verfahren geprüft.

* Ds. = Lost genannt, weil von **Lommel** und **Steinkopf** als Kampfstoff empfohlen.

Zur Auswahl der Ca-Präparate ist folgendes maßgebend:

Die in früheren Zeiten verwandten, meist anorganischen Ca-Salze können entweder nur oral oder streng intravenös verabfolgt werden. Dazu sind die Substanzen geschmacklich schlecht und zeigen mitunter unangenehme Nebenwirkungen. $CaCl_2$, das häufigst gebrauchte Ca-Salz, erzeugt, paravenös injiziert, entzündliche Gewebsveränderungen und oft tiefgehende Nekrosen. Einen großen Fortschritt bedeutet die Einführung pharmakologisch vollwertiger organischer Verbindungen. Die exakten tierexperimentellen Untersuchungen *Rothlins* sowie die vielfältige Bewährung in Klinik und Praxis lassen das Ca-Glukonat als ein wertvolles Präparat erscheinen.

Das oral verabfolgte Ca-Pulver ist geschmacklos, die 10- und 20%ige Lösung zur intravenösen und intramuskulären Injektion vorzüglich geeignet. Den neueren günstigen Beurteilungen folgend, verwenden wir also:

1. *„Ca-Sandoz" in Ampullen, das Ca-Salz der Glukonsäure,* eines Oxydationsprodukts des Traubenzuckers. Nach *Kottmann* enthält Ca-Sandoz entsprechend 13 % CaO, 9,3 % Ca. 10 ccm der Lösung enthalten 0,1 g Ca.
2. *„Ca-Homburg",* eine konzentrierte Lösung des Ca-Salzes der optisch aktiven rechtsdrehenden Glutaminsäure. Die Ampulle zu 10 ccm enthält 240 mg Ca (Angabe der Firma).
3. *„Ca-Sandoz",* Pulver, kristallinisch, geschmacklos.

Versuch 1.

4 Kaninchen.

Ds.: 0,01 ccm der unverdünnten Lösung wird auf der Innenohrfläche gleichmäßig verstrichen.

Ca: 15 Minuten nach Aufbringen der Ds. wird 2 Tieren je 2,5 ccm Ca-Homburg in die Vene des nicht verlosteten Ohres injiziert. Einige Stunden später dieselbe Dosis intramuskulär (Hinterschenkel). An den 3 folgenden Tagen werden morgens und abends je 2,5 ccm intramuskulär verabfolgt.

Versuchsprotokoll 1a.

Ca-Tier 415.	*Kontrolltier 417.*
1. Tag:	
9.30 h verlostet.	Dieselben Erscheinungen.
In den ersten 2—3 Std. keine äußerlich sichtbaren Veränderungen.	
12.30 helle Rötung der betroffenen	

Bezirke. Ohr hängt. 18.00 Zunahme der Schwellung.	
2. Tag:	
9.30 Schwellung, geringe Rötung. 18.00 keine Veränderung.	Dieselben Erscheinungen.
3. Tag:	
Diffuse mäßige Durchtränkung des gesamten Ohres.	Ohr in Kopfnähe teilweise verklebt. Rechtes Auge näßt.
4. Tag:	
9.30 Ohr hängt schlaff herab; ödematöse Durchtränkung, beginnende oberflächliche Blasenbildung. 18.00 keine Exsudation.	Verklebung der basalen Ohrpartien, starke Flüssigkeitsabsonderung, gelbliche Verschorfung. Starke Exsudation; braungelbe Verschorfung.
5. Tag:	
9.30 oberflächlich ausgedehnte geschlossene Blasen. 18.00 größere Blasen; geringe Verklebung an der Ohrspitze.	Fortschreitende Verklebung, blutig-brauner Schorf. Ohrspitze fest verklebt.
6. Tag:	
Ohrspitze verklebt; Blasen geschrumpft. Verschorfung am unteren Ohr.	Feste Verklebung, Borken u. Krusten.
7. Tag:	
Tier apathisch, macht insgesamt kranken Eindruck; Lokalbefund nicht verschlechtert; schlechte Freßlust.	Verklebung und Verhärtung des gesamten Ohres. Braune, trockene Krusten.
8. Tag:	
Exitus.	Wie oben.
10. Tag:	
	Feste braune Verkrustung; Verhärtung des Ohres. Auf leichten Druck zeigt sich hinter dem Schorf gelblich-rötliches Sekret.
14. Tag:	
	Erneute Schwellung und Verwulstung, harte, dicke Krusten; geringgradige Eiterung.

22. Tag:

Massive Krusten verschließen den äußeren Gehörgang; Eiterabsonderung.

25. Tag:

Im mittleren Ohrteil verschorfte Perforationsstelle.

28. Tag:

Oberes Ohrdrittel wird franzig abgestoßen; stärkere Eiterung im kopfnahen Teil.

35. Tag:

Ohrspitzenteil abgelöst; im unteren Ohr schleimiger, trüber Eiter.

44. Tag:

Stärkste Verkürzung und krustig-narbige Verziehung des verlosteten Ohrstumpfes.

45. Tag:

Tier getötet.

Versuchsprotokoll 1b.

Ca-Tier 418.	*Kontrolltier 416.*
1. Tag:	
3—4 Std. nach Verätzung sind unmittelbar bestrichenes Gebiet und Umgebung gerötet. Vermehrter Saftgehalt läßt das Ohr nach mehreren Stunden leicht herabhängen.	Gleiches Bild.
2. Tag:	
Deutliche Schwellung des gesamten Ohres. Rötung.	Wie bei 418, in der Mitte des Innenohres zeigen sich einige farblose Tropfen. —
3. Tag:	
Geringe Flüssigkeitsabsonderung an den oberen Ohrpartien.	Oberhaut leicht gefältelt, vermehrte Flüssigkeitsabsonderung, mäßige Verklebungen. —
4. Tag:	
Unteres Ohr z. T. verklebt.	Blasenbildung, Exsudation u. leichte Verschorfung feststellbar.

5. Tag:	
Zunehmende Verklebungen, Exsudation, stellenweise gelbliches Sekret (Eiter).	Wie 418, sehr starke Flüssigkeitsabsonderung.
6. Tag:	
Feste Verklebungen, Spitzenteil krustig verbacken. Starke Verschorfung auch im kopfnahen Teil.	Ohr verschmutzt, nässende schmierige Flächen.
7. Tag:	
Ohr im ganzen relativ trocken; Spitze und Ohrwurzel verklebt.	Stärkere Verschmutzung, Exsudation und Verklebung. Große Blasen.
8. Tag:	
Geringe Schwellung. In der Längsrichtung ein schmaler Streifen eitrig belegt. Spitze hart verkrustet.	Ohr teils krustig trocken, teils schmierig verklebt, geschwürähnliche Veränderungen. Tier munter.
9. Tag:	
Vermehrte Eitermengen im kopfnahen Teil; Ohr hängt schwer herab.	Kein Eiter; trockene, harte Krusten.
10. Tag:	
Aus dem Innenohr fließt gelber Eiter; Krusten, geringe Schwellung, Verklebung. Tier munter.	Trockene, oberflächliche, rot glänzende Krusten. Bester Gesamteindruck.
12. Tag:	
Gelber, rahmiger Eiter.	Härtere Krusten, seröse Eiterung.
14. Tag:	
Vermehrte Eiterung an der gesamten Ohrinnenfläche. Spitze kotig verschmutzt.	Schwellung vermehrt, hinter den harten Krusten Eiterung.
17. Tag:	
Eiter verdrängt die Krusten.	Wie 418.
20. Tag:	
Krusten und oberflächliche Hautschichten beginnen sich abzustoßen, Säuberung.	Ohr schwer, eitrig-kotig verklebt; fortschreitende Eiterung im basalen Teil. Größere Hautfetzen mit Behaarung werden abgestoßen; guter Allgemeinzustand.

26. Tag:

Basal noch fortschreitende Eiterung; peripher beginnende Abheilung mit Abstoßung nekrotischer Teile.

Abnehmende Eiterung.

33. Tag:

Stinkender Eiter; Epithelisierung der gereinigten Partien; guter A. Z.

Abstoßung der Krusten.

42. Tag:

Ohr weitgehend gereinigt; rötlich glänzende narbige Flächen. Im Innern des Ohres noch geringe Eiterung. Der Rand (Vene) des nicht verlosteten Ohres ist ohne Behaarung, etwas strängig verändert. Im Bereich des re. Gesäßmuskels eine kleinbohnengroße Abszeßhöhle (Ca-Injektion).

Ohrbefund wie 418, narbige Abheilung, guter A. Z.

Gewichtstabelle

	Ca-Tier 415	Kontroll-Tier 417	Ca-Tier 418	Kontroll-Tier 416
1. Tag	2050	2220	2430	2240
2. „	1950	2120	2350	2220
3. „	1900	2300	2470	2350
4 „	1820	2250	2350	2450
5. „	1750	2250	2250	2400
6. „	1700	2250	2220	2300
7. „	1600	2150	2150	2250
8. „	†			
10 „		2250	2400	2300
12. „		2100	2230	2130
16. „		2040	2150	2100
23. „		2050	1950	2000
28. „		2250	2150	2250
36. „		2200	2100	2350

Ergebnis zu Versuch 1.

Bis zum 2. und 3. Tag wird bei den Ca-Tieren Exsudation und Schwellung leicht gehemmt. Im weiteren Verlauf kann kein verwertbar unterschiedlicher Befund erhoben werden. Der A. Z. ist im Gegensatz zu den schweren örtlichen Veränderungen gut. Teilweise kann Zunahme des Gewichts festgestellt werden. Wohl als örtliche Ca-Wirkung ist die eitrige Abszedierung am Hinterschenkel von Tier 418 zu erklären. Im übrigen wurden die relativ hohen Ca-Dosen gut vertragen.

Versuch 2.

4 Kaninchen.

Ds.: 0,01 ccm unverdünnt.

Ca: Nach 15 Minuten 5 ccm Ca-Homburg intravenös; nach mehreren Stunden 5 ccm intramuskulär. An den 2 folgenden Tagen 2 mal 5 ccm im.

Versuchsprotokoll 2a.

Ca-Tier 435.	*Kontrolltier 436.*
1. Tag:	
Wenige Stunden nach Verätzung zeigt der betroffene Bezirk und Umgebung Rötung; vermehrte Kapillarzeichnung.	Gleicher Befund.
2. Tag:	
Bläulich-rote Verfärbung, Schwellung des bestrichenen Bezirks, Ohr hängt wenig herab. Keine fühlbare Temperaturerhöhung.	Schwellung und Rötung etwas stärker. Ohr fühlt sich heiß an.
3. Tag:	
Ohr hängt. Diffuse Schwellung.	Im Bereich der Ohrwurzel geringe Verklebung.
4. Tag:	
Im Bereich der Ohrwurzel trocken verschorfte Hautstelle. Ohr fühlbar wärmer.	Ohr heiß, keine Exsudation.
5. Tag:	
Tier tot, in üblicher Lage vorgefunden.	Beginnende Blasenbildung, hellgelbes, klares Sekret an der Ohrmitte.
6. Tag:	
	Mäßige Schwellung, geringe Exsudation, gelblicher Schorf.
7. Tag:	
	Ohrspitze verklebt, wenig Schorf, feuchter Belag im kopfnahen Abschnitt.

8. Tag:

Tier liegt völlig schlaff in Seitenlage. Keine Abwehrbewegung bei Berührung. Erschwerte Atmung. Örtlicher Befund relativ günstig, unverändert.

9. Tag:

Gleiche schlaffe Lage.

10. Tag:

Schnappende Atmung, leichte Zukkungen der Hinterläufe. Exitus.

Sektionsbefund:

Klinisch: Kein Ca. 0,01 Ds. — Am 8. Tag bei geringem Lokalbefund Tier wie gelähmt. Gelegentlich Zukkungen der hinteren Etremitäten.
Anatom. Befund: Hautschichten trocken. Darm gut gefüllt, nicht gebläht. Mageninhalt: Heubrei. Leber erscheint dunkel, Gewebe mürb. Milz ziemlich groß. Nieren von dunkelblauer Farbe, zentral fettähnliches Gewebe. Lungen voluminös, ohne Verhärtungen, Farbe hellrot mit dunkleren Partien. Saftreich. Bronchien schaumig belegt. Herz: rechter Ventrikel erweitert.

Versuchsprotokoll 2b.

Ca-Tier 433.	*Kontrolltier 434.*
1. Tag:	
Rötung nach etwa vierstündiger Latenzzeit.	Geringe Rötung, Schwellung. Ohr hängt.
2. Tag:	
Ohr steht aufrecht. Kein Ödem, keine fühlbare Temperaturerhöhung. Verlosteter Bezirk und Umgebung schwach blau-rot verfärbt.	Rötung, Schwellung, fühlbare Temperaturerhöhung. Beginnende Exsudation.
3. Tag:	
Morgens unveränderter Befund. Nach der üblichen Ca-Injektion hockt das	Gelbliche Verschorfung. Rechtes Auge verklebt.

Tier auffallend ruhig am selben Ort. Nachmittags liegt es tot im Käfig. Freilegung des Injektionsbezirks zeigt weitgehende seröse Durchtränkung der Muskulatur bis zur Bauchfascie. Evtl. Fehlinjektion in den Bauchraum als Todesursache.

4. Tag:

Rechtes Auge stärker befallen. Unteres Lid hängt herab, ist stark gerötet. Ohr: bräunlicher Schorf, Verklebung, Exsudation.

7. Tag:

Geringe Schwellung. Sekret und gelb-brauner Schorf. Spitze verklebt.

9. Tag:

Ohr völlig abgeschwollen. Kopfwärts beginnende Geschwürbildung und Eiterung.

12. Tag:

Günst. Lokalbefund. Wenig trockene Krusten.

14. Tag:

Ohr trocken. Keine entzündliche Reaktion. Abgeheilte Stellen weißlich, haarfrei. Ohr geschrumpft. Tier ziemlich ruhig.

16. Tag:

Unerwartet Exitus.

Sektionsbefund:

Ohr zeigt den mittleren Befund einer typischen Losteinwirkung.

Lunge: hellrotes Parenchym, gut lufthaltig, keine fühlbaren Verhärtungen; unmittelbar subpleural 2—3 hirsekorngroße weißliche Stippchen.

Herz: ziemlich groß, alle Kammern stark gefüllt mit blau-scharzem Gerinnsel.

Leber: grau-braune Farbe. Ganz vereinzelt kleinere hellere Fleckchen. Im kleinen Becken ein gestieltes,

braun-rot-graues Gebilde von Dattelgröße. Im Schnitt rundliche, graue, gefelderte Bezirke. Feste Konsistenz.

Histologischer Befund:

Lunge: Typische Tuberkel mit beginnender zentraler Verkäsung.
Leber: In den Kapillarspalten vermehrt Leukozyten, pralle Blutfüllung. Endotheliale Zellen aktiviert.

Niere: tropfige Entmischung der Epithelien, Verquellung.

Hoden: Phlegmone des Hodens und Nebenhodens, sept. Thromben.

Mögliche Todesursache:

Septicopyaemie.

Gewichtstabelle

	Ca-Tier 435	Kontroll-Tier 436	Ca-Tier 433	Kontroll-Tier 434
1. Tag	2650	2870	2450	2300
2. „	2570	2800	2450	2200
3. „	2550	2970	2250	2300
4. „	2450	2900	†	2300
5. „	†	2850		2250
6. „		2850		2200
9. „		†		2150
11. „				2030
14. „				1790
16. „				†

Ergebnis zu Versuch 2:

Ödem und Exsudation der Ca-Tiere ist an den ersten Tagen herabgesetzt.

Die Ca-Tiere sterben nach 3 bzw. 4 Tagen! Ob der hohen Ca-Dosierung oder der resorptiven Giftwirkung schuld zu geben ist, kann nicht entschieden werden.

Interessant ist das Bild einer völligen Lähmung bei 436, die 8 Tage nach Vergiftungsbeginn einsetzt. Die Sektion von 434 ergibt schwere pathologische Veränderungen: Tbc der Lunge, Hodenphlegmone.

Versuch 3.

4 Kaninchen.

Ds.: 0,01 ccm unverdünnt.

Ca: Nach 30 Minuten 5 ccm Ca-Homburg iv. Nach mehreren Stunden 5 ccm im. An den 2 folgenden Tagen 2 mal 5 ccm im.

Versuch 3a.

Ca-Tier 451.	*Kontrolltier 449.*
1. Tag:	
Leichte Rötung. Stärkere Gefäßzeichnung in 3—4facher Ausdehnung des mit Ds. bestrichenen Gebietes. Ohr steht.	Wie 451. Ohr hängt.
2. Tag:	
Ohr hängt. Ohrmitte mehr bläulich, Randgebiete mehr rötlich verfärbt.	Stärkere Rötung und Schwellung, geringe Verklebung kopfwärts.
3. Tag:	
Im Spitzenteil Blasenbildung.	Ohrspitze feucht.
4. Tag:	
Ohrfläche noch trocken. Schwellung.	Gehäufte Blasenbildung, starke Exsudation.
5. Tag:	
Ohrspitze verklebt, nässend. Geringe Schwellung.	Ohrspitze verklebt, gelbbrauner Schorf, flache Blasen.
6. Tag:	
Unverändert.	
7. Tag:	
Geringste Schwellung. Ohrspitze und -wurzel trocken verklebt. Wenig Schorf.	Ohrspitze und -wurzel verklebt. Im mittleren Ohrteil gelbroter Schorf. Hinterbeine sind merkwürdig nach vorn gestreckt. Lähmung?
8. Tag:	
Gelblicher Schorf, nässende Bezirke. Serös-eitriges Exsudat.	Schorf, leichte Sekretion. In der Ohrmuschel grau-weißlicher Eiter. Ohrmitte gelbe Krusten. Rechtes Hinterbein vorwärtsgestreckt, nicht gebrauchsfähig.

12. Tag:

Braun-gelbe Krusten. Exsudation. Geringe Schwellung. Hinterläufe nicht voll gebrauchsfähig?

Beide Hinterläufe steif nach vorne gestreckt. Ohr mit gelb-braunen Schorfmassen, gute Verfassung.

13. Tag:

Gelber Schorf, leichte Eiterung. Rechtes Hinterbein etwas seitwärts gestellt (evtl. Injektionsschädigung).

Hinterläufe völlig versteift. Infolge der Lähmung Tier stark verschmutzt. Vorderbeine nicht voll brauchbar. Tier äußerst hilflos.

15. Tag:

Unverändert.

Abends Exitus. Sofortige Sektion.

20. Tag:

Ohr trocken, mit rauhen Krusten besetzt. Kopfwärts geringgradige Eiterung.

Sektionsbefund:

Tier sehr stark abgemagert. Bauchseite und Extremitäten übel verschmutzt. An der Unterbauchseite massenhaft kleine Würmer, Ohr enthält käsigen Eiter.

23. Tag:

Beginnende Reinigung. Guter Allgemeinzustand. Im Laufe der folgenden Tage werden Krusten und behaarte Epidermis abgestoßen. Ohr stark verkürzt.

Lunge: links keine pathologischen Veränderungen. Rechts: unter der Pleura 2 dunkelrote, braunglasige, keilförmige Partien.

Leber: vergrößert. Auffallend große Gallenblase.

43. Tag:

Heilung unter starker narbiger Verziehung und Verkürzung des Ohres. Bei Zugbeanspruchung spalten sich die narbigen glänzenden Flächen. Es wird ein gelblich-bläulich-sulziges Gewebe sichtbar.

Herz: enthält flüssiges, mißfarbenes Blut.

Milz: schlaff und mürbe.

Darm: wenig gefüllt, trocken.

Niere: glasig, fettiges Aussehen.

Blase: sehr stark gefüllt.

44. Tag:

Tier getötet.

Versuch 3b.

Ca-Tier 463.

Kontrolltier 452.

1. Tag:

Rötung. Ohr steht.

Rötung, geringe Schwellung. Ohr hängt abends.

2. Tag:	
Ohr steht! Keine Schwellung.	Ohr hängt. Exsudation an der Ohrspitze.
3. Tag:	
Keine Rötung, keine Schwellung, keine Exsudation. Tier hockt völlig apathisch im Käfig. Linker Hinterlauf scheint gelähmt. Atmung flach und hastig. Nachmittag Exitus.	Ohrspitze näßt. Gesamte Ohrmitte blau-rot verfärbt.
4. Tag:	
	Spitze verklebt; Ohrmitte rotbrauner Schorf.
6. Tag:	
	Serös-eitrige Exsudation. Schnauze stark nässend.
7. Tag:	
	Nase, unterer Hals, Vorderfüße nässend und verklebt. Ohr ziemlich trocken.
8. Tag:	
	Rot-braune Krusten.
14. Tag:	
	Unter den Krusten vermehrte Eiterabsonderung.
19. Tag:	
	Aus dem stark verkrusteten und verschmutzten Ohr entleert sich auf leichten Druck milchiger Eiter. Ohr hängt schwer nach abwärts.
27. Tag:	
	Tier stark abgemagert. Ohr mit gelbem, stinkendem Eiter gefüllt. Bewegungsstörung der Hinterbeine.
42. Tag:	
	Starke Verkürzung und Verkrüppelung des verlosteten Ohres. Restliche Eiterung kopfwärts.
43. Tag:	
	Tier getötet.

Gewichtstabelle

	Ca-Tier 451	Kontroll-Tier 449	Ca-Tier 463	Kontroll-Tier 452
1. Tag	2420	2400	2450	2150
2 „	2370	2350	2320	2000
3. „	2400	2350	2300	2050
4. „	2300	2250	†	2050
7. „	2500	2200		2050
9. „	2370	2050		1800
12. „	2270	1850		1890
15. „	2300	†		1750
19. „	2200			1800
22 „	2350			1700
41. „	2500			2150

Ergebnis zu Versuch 3:

Bei den Ca-Tieren Exsudationshemmung an den ersten Versuchstagen. Keine günstige Beeinflussung des Gesamtverlaufs erkennbar. Die sekundäre eitrige Infektion beherrscht das örtliche Bild und erschwert die Beurteilung der Ds.-Einwirkung.

Wieder das Bild einer Lähmung bei 449. Offenbar handelt es sich hier um die resorptive Wirkung des Ds. (449 ist Kontrolltier.) Nacheinander werden hintere und vordere Extremitäten, vermutlich auch Harnblase und andere Organe, betroffen.

Das Ca-Tier 451 hat die Schädigung relativ rasch überwunden, während bei 452 die Ausheilung kaum erreicht wurde. Aus der Entwicklung dieses Einzelfalles können kaum Schlüsse gezogen werden.

Versuch 4a.

4 gleichmäßig mit 0,01 ccm Ds. vergiftete Albinos.
Ohren hängen, sind gerötet und geschwellt.

Nach 16 Stunden wird bei 481 und 482 die Ca-Behandlung begonnen.

Ca-Anwendung:

1. Tag: früh 5 ccm iv. abends 5 ccm im.
2. Tag: abends 4 ccm im.
3. Tag: 2 ccm im.
5. Tag: 3 ccm im.
8. Tag: 3 ccm im.

Ca-Tier 481.	*Kontrolltier 483.*
2. Tag:	
Ohr stark geschwellt, Rötung. Ohr hängt.	Wie 481.

3. Tag:	
Ohrspitze fest verklebt; wulstige Schwellung; braun-gelber Schorf im Bereich der betroffenen Stelle.	In der Ohrmitte flache, bohnengroße Blase. Geringe Exsudation an Spitze und Basis des Ohres.
4. Tag:	
Blauverfärbung des Spitzenteils; nässende Spitze.	Geringe Verschorfung an der Ohrspitze. Am medialen Ohrrand ein erbsengroßer roter Fleck.
5. Tag:	
Ohr ziemlich abgeschwollen. Blasenbildung in der Ohrmitte.	Ohr fast abgeschwollen. Gelblicher Schorf.
6. Tag:	
Spitzenteil feucht und faltig; Epidermis z. T. abgelöst.	Ohr wieder normal dick. Wenig Schorf, geringe Exsudation. Ohr sieht von der Versuchsreihe am besten aus.
8. Tag:	
Wie überall minimale Schwellung.	
9. Tag:	
Fester brauner Schorf.	Wie oben, auffallend günstiger Befund.
11. Tag:	
Beginnende seröse Eiterung.	Gutes Aussehen, Ohr nahezu aufgerichtet.
14. Tag:	
Schwache Eiterung kopfwärts. Schmutzige Krusten.	Keine Eiterung, wie oben.
17. Tag:	
Tier stark abgemagert. Rechte Hinterpfote steif vorgestreckt. Abends Exitus.	Beginnende Abheilung; Abstoßung der trockenen Krusten.
Sektionsbefund:	
Lunge: Größere Teile der Unterlappen sind blau-violett verfärbt. Im Schnitt tritt wässerig-blutige Flüssigkeit aus. Luftgehalt wenig verringert.	
Herz: Rechter Ventrikel dilatiert.	

Leber: Dunkelbraun-blau, o. B.
Blase enthält gelblich-trüben, flokkigen Urin. — Übrige Organe o. B.

Versuch 4b.

Ca-Tier 482.	*Kontrolltier 484.*
2. Tag:	
Ohr hängt, ist geschwollen; Ohrmitte blau-rötlich verfärbt.	Schwellung. Rötung.
3. Tag:	
Flache Blasen. Schwellung geringer. Ohrspitze feucht.	Ohrspitze ziemlich naß; flache Blasen; geringe Verklebung des kopfnahen Teils.
4. Tag:	
Schmierig belegte Stelle kopfwärts.	Ödematöse Schwellung. Exsudation. Gelber Schorf im inneren Ohr.
5. Tag:	
Unverändert.	Rot-brauner Schorf. Ohrspitze faltig verklebt. Ekchymosen.
6. Tag:	
Ohr weitgehend abgeschwollen. Sehr wenig Schorf.	Trockener rot-brauner Schorf.
9. Tag:	
Etwas trockener brauner Schorf. Spitze verklebt.	Harte, flache Krusten. Geringe Exsudation.
13. Tag:	
Kleine flächenhafte Eiterung am Ohrmuschelteil. Oberes Zweidrittel hart verkrustet.	Harte flächenhafte Verkrustung; auf leichten Druck entleert das untere Ohr schmierigen Eiter.
15. Tag:	
Keine wesentliche Änderung.	Unverändert.
17. Tag:	
Vermehrte Eiterung.	Ohrmuschelteil ödematös verwulstet.
20. Tag:	
Tier stark abgemagert, verängstigt.	Breite Krusten, dahinter Eiter.

Ohrspitze kotig verklebt. Im ganzen Schrumpfung und narbig glänzende Rötung der Randpartien. Sehr viel rahmiger Eiter entleert.	
23. Tag:	
Schlechter Allgemeinzustand. Ohr mehr trocken verkrustet.	Breite Krusten, die sich teilweise ablösen. In der Tiefe noch Eiter.
29. Tag:	
Allgemeine Abzehrung. Ohr mit trocken zerklüfteten Krusten.	Beginnende Reinigung der Randteile. Eiterung im mittleren Ohrteil.
38. Tag:	
Allgemeinbefund gebessert. Narbige Verziehung und trockene Verkrustung besonders des unteren Ohrteils.	Schrumpfung, Narben, Krusten. Restliche Eiterung.
40. Tag:	
Tier getötet.	Tier getötet.

Gewichtstabelle

	Ca-Tier 481	Kontroll-Tier 483	Ca-Tier 482	Kontroll-Tier 484
1. Tag	1950	2000	1800	1900
3. „	1960	1870	1630	1730
5. „	1800	1750	1550	1650
8. „	1850	1790	1540	1540
11. „	1550	1850	1500	1400
15. „	1250	1900	1400	1350
18. „	†	1850	1370	1470
22. „		2000	1200	1400
28. „		2100	1300	1350
37. „		2350	1500	1600

Ergebnis zu Versuch 4:

Bei gleichartiger Vergiftung wird — im Gegensatz zu Versuch 1—3 — sehr viel später (16 Std.) nach beginnender Gifteinwirkung die Ca-Darreichung begonnen.

Auch hier scheint eine leichte Minderung der exsudativen Vorgänge erfolgt zu sein.

Der weitere Krankheitsverlauf zeigt keine vorteilhafte Beeinflussung durch Ca-Gaben, vielmehr bieten die Kontrolltiere das günstigere Allge-

meinbild. Alle Versuchstiere überleben die Vergiftung (im Gegensatz zu 1—3).

Es zeigen sich Unterschiede von Tier zu Tier, auch bei möglichst gleichartigen Voraussetzungen. Die Tiere wurden im späteren Versuchsteil in bessere Pflege übergeben. Vermutlich spielen Ernährung und allgemeine Betreuung eine nicht unwesentliche Rolle für Entwicklung und Ausgang der Schädigung.

Versuch 5.

Da bei den vorhergehenden Versuchen relativ hohe Ca-Dosen verabreicht wurden, soll geprüft werden, ob diese oder die Folgen der Ds.-Einwirkung den mitunter überraschenden Tod der Versuchstiere veranlassen.

Verwendet werden 4 gleichartige Albinos.

2 Tieren wird — wie vorher — 0,01 Ds. appliziert.

Allen Versuchstieren wird Ca in folgender Weise verabreicht:

1. Tag: 2 mal 5 ccm Ca iv.
2. Tag: 5 ccm Ca iv.
3. Tag: 5 ccm Ca iv. + 5 ccm Ca im.
5. Tag: 5 ccm Ca iv.
6. Tag: 3 ccm Ca im. + 5 ccm Ca iv.
7. Tag: 5 ccm Ca iv.

Versuchsprotokoll:

Ds. + Ca-Tier 514.	*Ds. + Ca-Tier 515.*
1. Tag:	
Ohr etwas gerötet, aufrecht.	Gegen Abend Ohr leicht gerötet und geschwellt, hängt.
2. Tag:	
Unverändert.	Mäßige Schwellung.
3. Tag:	
Nässender Bezirk im Spitzenteil; re. Auge zeigt vermehrte Sekretion.	Bildung flacher Blasen. Rechtes Auge entzündlich gerötet.
5. Tag:	
Ohr nicht geschwellt. Keine Gewebsreaktion im Vergiftungsbereich erkennbar.	Oberflächliche flache Blasen. Schwellung. Auge gerötet, Unterlid leicht vereitert.

6. Tag:	
Ganz geringe Verdickung des Ohres; flache Blasen; Spitze leicht verklebt. Augenlider gerötet. Umgebung nässend.	Ohr aufgerichtet! Oberlid rechts hängt bis zur Pupille, ist entzündlich und verdickt.
7. Tag:	
Ohr aufgerichtet! Minimale Verschorfung.	Ohrspitze leicht verklebt. Wenig klar-seröse Exsudation.
10. Tag:	
Ohr steht. Keine Verklebung, kein Schorf.	Ohrspitze verklebt; kein Schorf, keine Eiterung.
14. Tag:	
Kaum erkennbare Schädigung. Ohr aufgerichtet.	Ohr nur krustig verklebt.
17. Tag:	
Unverändert.	Unverändert.
21. Tag:	
Unverändert guter Befund. Etwas harter Schorf.	Auge in Heilung. Ohr trocken verkrustet. Ganz geringe Eiterung unter der Kruste.
27. Tag:	
Harte, sich ablösende Borken. Guter Allgemeinzustand.	Harte Borken; keine Eiterung.
36. Tag:	
Ausheilung unter geringer Vernarbung.	Ausheilung. 2 erbsengroße, reaktionslose Perforationen im mittleren Ohrteil.
37. Tag:	
Tiere ausgeschaltet.	

Ca-Tier 416. *Ca-Tier 417.*

Als unmittelbare Injektionsfolgen konnten auch bei langsamer Injektion eine gewisse Unsicherheit in der Haltung (Gleichgewicht) der Tiere sowie starke Pupillenverengerung beobachtet werden. Die weitere Beobachtung ergab keinerlei Anhaltspunkte für allgemeinschädliche Wirkung der verabreichten hohen Ca-Gaben.

Hier — wie bei den Versuchstieren — zeigten sich längs der Injektionsvene Verhärtungen des Gewebes und spätere Abstoßung wechselnd großer Randpartien.

Gewichtstabelle

	Ds. + Ca-Tier 514	Ds. + Ca-Tier 515	Kontr. Ca-Tier 516	Kontr. Ca-Tier 517
1. Tag	2500	1800	2000	2030
3 „	2450	1730	1990	2050
7 „	2270	1700	1980	2110
10 „	2010	1600	1850	2000
14. „	2150	1600	1700	1950
21. „	2200	1600	1780	1960
27. „	2500	1750		
36. „	2650	1850		

Ergebnis zu Versuch 5:

Der örtliche und allgemeine Befund der mit sehr beträchtlichen und mehrere Tage lang injizierten Ca-Dosen behandelten Losttiere ist auffällig günstig. Im Gegensatz zu vorhergehenden Versuchen wird nicht nur der typische exsudative Vorgang der ersten Tage günstig beeinflußt, sondern der weitere Krankheitsverlauf führt bei geringstem Lokalbefund schneller zur Heilung. Da in diesem Falle keine Kontrolltiere (Ds. ohne Ca) zum Vergleich stehen, können bezüglich der Beeinflussung der Hautschädigung durch Ca keine verwertbaren Schlüsse gezogen werden. Möglicherweise liegt eine besonders stabile Konstitution der vergifteten Tiere vor.

Tier 515 zeigt erstmalig ganz umschriebene, von gesundem Gewebe reizlos umgrenzte Gewebszerstörungen aller Ohrschichten (Lochdefekt).

Tier 416 zeigt etwa 6 Wochen nach Versuchsbeginn einen fast pfenniggroßen rundlichen Gewebsdefekt am seitlichen hinteren Schenkel. Aus der Abszeßhöhle entleert sich Eiter. Es handelt sich offenbar um eine Ca-Nekrose im Injektionsbereich.

Lähmungserscheinungen werden nicht beobachtet. Vermutlich sind die vorher beschriebenen doch mehr Auswirkungen der resorbierten Giftmengen.

Versuch 6.

6 Albinos werden gleichmäßig mit 0.01 ccm der 10%igen alkoholischen Ds.-Lösung, die zur Kenntlichmachung des vergifteten Bereichs mit Sudan leicht angefärbt ist, in der üblichen Weise auf der Innenohrfläche verätzt. Zur Ergänzung der nachweislich rasch und verläßlich wirksamen Injektionstherapie wird der Nahrung der Ca-Tiere täglich 12 g Ca-Sandoz-Pulver mit Kleie vermischt zugeteilt. Ohne besondere Pause wird dreien der verätzten Tiere je 10 ccm der 20%igen Ca-Sandoz-Lösung intravenös und abend 10 ccm als Depot intramuskulär einmalig verabreicht.

Versuchsprotokoll.

Ca-Tier 712.	*Ca-Tier 714.*	*Ca-Tier 787.*
Noch am 3. Tage zeigen die Ohren einen gleichartigen Befund: Umschriebene blau-rote Verfärbung. Ohren sind aufgerichtet!		
5. Tag:		
Unverändert.	Ohrspitze leicht nässend.	Oberhaut gefältet, geringe Exsudation.
7. Tag:		
Keine örtliche Veränderung.	Leichte Verschorfung: Exsudation.	Epidermis z. T. abgelöst, Exsudation.
10. Tag:		
Geringe Verschorfung eines pfenniggroßen Bezirks.	Klebrig-eitriges Zusammenliegen der betroffenen Ohrteile.	Ohr krustig verhärtet. Ohr steht.
13. Tag:		
Trockener Schorf.	Geringe Eiterung, von Krusten umrahmt.	Unverändert.
22. Tag:		
Sehr wenig Schorf. Guter Allgemeinzustand.	Ohr narbig geschrumpft, restl. Borkenbelag.	Rot-braune Borke. Guter Zustand.

Kontrolltiere.

Kontrolltier 713.	*Kontrolltier 736.*	*Kontrolltier 588.*
An den ersten Tagen außer leicht blau-roter Verfärbung keinerlei erkennbare Vergiftungszeichen.		
5. Tag:		
Geringe Exsudation.	Keine sichtbare Veränderung.	Trockener, kaum erkennbarer Schorf.
7. Tag:		
Spitze verklebt. Ohr aufgerichtet.	Leichte Rötung.	Unverändert.
10. Tag:		
Verklebung. Schorf.	Oberfl. Verschorfung.	Unverändert.
13. Tag:		
Öffnen der Verklebung zeigt serös-eitrige Oberflächen.	Verschorfung.	Trockene, sich ablösende Borke.

22. Tag:

Narbige Einziehung der mittleren Ohrfläche. Fast völlige Heilung. Gutes Aussehen.

Gewichtstabelle

	Ca-Tier 712	Ca-Tier 714	Ca-Tier 787	Kontr.-T. 713	Kontr.-T. 736	Kontr.-T. 588
6. Tag	2350	2150	2400	2200	2350	2800
9 „	2400	2350	2400	2250	2500	3000
12. „	2500	2450	2500	2300	2500	3000
21. „	2700	2700	2550	2250	2500	3200

Ergebnis zu Versuch 6:

Das Vergiftungsbild ist weder im örtlichen noch im allgemeinen Befund verwertbar unterschiedlich geprägt.

Die Ca-Tiere könnten im örtlichen Befund eher ungünstiger erscheinen. Vermutlich ist die gewählte Giftdosis zu gering, um makroskopisch unterscheidbare Unterschiede der Wirkung hervorzubringen. In diesem Falle ist die Ds.-Wirkung auf einen örtlich umgrenzten Bezirk begrenzt. Keine stärkere sekundäre Eiterung. Keine Resorptiverscheinungen. Alle Ohren sind aufgerichtet.

Der Versuch wird am 24. Tag abgebrochen.

Versuch 7.

Es soll zunächst im Kaninchenversuch geprüft werden, ob durch Ca-Darreichung per os das Bild der Hautschädigung beeinflußt wird.

6 Albinos werden mit 0,01 ccm der unverdünnten Ds.-Lösung auf der Innenohrfläche verätzt. Den Ca-Tieren wird täglich je 6 g Ca-Sandoz-Pulver mit Kleie breiig vermischt verabreicht. Außerdem wird die übliche Nahrung gereicht.

Versuchsprotokoll.

Ca-Tier 575. *Ca-Tier 576.* *Ca-Tier 579.*

Die ersten vier Tage zeigen ein gleichartiges Vergiftungsbild: Schwellung, Rötung und Herabhängen der betroffenen Ohren.

5. Tag:

Fältelung der Epidermis; Blaufärbung. Exsudation.

Geringere Schwellung, keine Exsudation.

Ödematöse Schwellung, Exsudation; beginnende Verschorfung.

9. Tag:		
Spitze verklebt, Ohr heiß, gute Freßlust.	Verklebung. Tier verweigert Ca-Futter.	Spitze nässend, gute Freßlust.
12. Tag:		
Ohr krustig verklebt, gelbliche Fläche, übler Geruch.	Gelb-braune Krusten im Spitzenteil. Gutes Aussehen.	Stärkere Eiterung; Krusten.
14. Tag:		
Ohr geschrumpft.	Spitze eitert. Abmagerung.	Eiterung, Abmagerung.
16. Tag:		
Verkrustung, Verklebung.	Trockene Verkrustung. Rechte Hinterpfote wird nicht gebraucht. Tier sonst munter.	Offene Eiterung. Starke Abmagerung. Tier munter.
19. Tag:		
Schmutzige Verklebung; Eiter von üblem Geruch.	Eiter unter Krusten; struppiges Fell. Schlechter Allgemeineindruck.	Schlechter Allgemeineindruck. Schmutz, Eiter.
25. Tag:		
Unverändert.	Unverändert.	Unverändert.
28. Tag:		
Seröse Eiterung.	Trockene Borken, die sich abzulösen beginnen. Hinterpfote z. T. enthaart (Kontakt durch Kratzen des Ohres).	Schlechter örtlicher Befund. Tier munter.
31. Tag:		
Plumpe Verklebung der kopfnahen Ohrteile. Eiterung.	Beginnende narbige Abheilung.	Starke Verklebung und Verkürzung des Ohres, Eiterung.

Versuchsprotokoll Kontrolltiere.

Kontrolltier 578.	*Kontrolltier 577.*	*Kontrolltier 580.*

Am 3. Tag hängt bei allen Tieren das verlostete Ohr schwer herab. Rote — blaurote Verfärbung; Schwellung.

5. Tag: Ödem, Spitze verklebt, Epidermis z. T. abgehoben.	Ödem; Fell an re. Kopf- und Brustseite struppig verklebt.	Spitze näßt. Ödem.
9. Tag: Flache rot-braune Verkrustung.	Exitus. Schnauze und umgebendes Fell sehr struppig.	Exitus. Schnauze feucht. Fell struppig. Abmagerung.
12. Tag: Klebrig-gelbe Bezirke. Krusten.	*Sektionsbefund:*	*Sektionsbefund:*
14. Tag: Starke Verklebung; Eiterung.	*Lunge* sehr saftreich (Ödem). — Übrige Organe ohne erkennbare Veränderungen.	*Herz* enthält wenig Cruor. *Leber:* ¾ des re. Lappens eingenommen von graubraunem, fleckigem, verhärtetem Gewebe. Unterrand grau gefleckt, weich. Tumor?
19. Tag: Tier munter. Ohr verklebt und verkrustet wie bei den Ca-Tieren.		
22. Tag: Ohr verkürzt, Exsudation; Eiterung.		
25. Tag: Blutig-braune Krusten; Eiterung.		
28. Tag: Borken. Schrumpfung, Eiterung.		
31. Tag: Eintrocknen der Eitermassen, Verkrustung.		

Ergebnis zu Versuch 7:

Die Ca-Fütterung wurde 28 Tage durchgeführt. Die Ca-Tiere bieten ein ziemlich einheitliches Bild; jedoch beherrscht auch hier die zusätzliche eitrige Infektion das äußere Krankheitsbild.

Die Kontrolltiere 577 und 580 scheiden am 9. Tag aus. Verschlimmerung einer bestehenden Krankheit durch die Folgen der Verätzung nicht ausgeschlossen. Eine therapeutisch erfolgreiche Auswirkung der Ca-Fütterung

konnte weder erwartet noch beobachtet werden. Von großer Bedeutung scheinen die allgemeine Pflege und Ernährung zu sein, nach den Versuchserfahrungen wichtiger als eine besondere Therapie.

Gewichtstabelle

	Ca-Tier 575	Ca-Tier 576	Ca-Tier 579	Kontr.-T. 577	Kontr.-T. 578	Kontr.-T. 580
1. Tag	1900	1850	1750	1850	2000	1700
4. „	1700	1700	1600	1500	1950	1500
11. „	1600	1650	1500	†	2100	†
15. „	1600	1600	1450		1950	
18. „	1650	1700	1500		1950	
21. „	1500	1750	1500		2000	
24. „	1600	1650	1450		2100	
27. „	1750	1750	1450		2100	
30. „	1850	1900	1500		2350	

Versuch 8.

Ds.-Hautschädigung beim Meerschweinchen und die Beeinflussung des Krankheitsbildes durch Ca-Fütterung.

Nach mehreren Probevergiftungen — Meerschweinchen sind sehr empfindlich — wird folgende Versuchsanordnung gewählt:

8 etwa gleichartige, weiße Meerschweinchen.

2 Tage vor Beginn der Verätzung wird die Rückenhaut in fast fünfmarkstückgroßer Ausdehnung mittels Strontiumsulfid enthaart. Bei Reizlosigkeit des so enthaarten Bezirks wird mit 0,01 ccm der 10%igen mit Sudan angefärbten Ds.-Lösung verätzt.

4 Versuchstiere erhalten täglich 6 g Ca-Pulver mit Kleie vermischt.

Versuchsprotokoll:

Ca-Tier 716. *Ca-Tier 717.* *Ca-Tier 718.* *Ca-Tier 719.*

1. Tag:

Schon 30 Minuten nach Aufbringen des Giftstoffes sind die Tiere sehr unruhig, rasen im Käfig umher, kratzen sich.

Gegen Abend ist im Vergiftungsbereich eine nur geringe Rötung bei fast allen Tieren feststellbar.

2. Tag:

Alle Tiere sind munter, fressen gut. Der verlostete Bezirk ist jetzt beetartig erhaben (Ödem). Bei 717 und 719 strichförmige Verschorfung im enthaarten Bereich (Bißeffekt).

3. Tag:
Schwellung und Rötung der Rückenhaut.

4. Tag:
Örtlicher Befund unverändert.

6. Tag:
Weniger guter Allgemeineindruck.

7. Tag: *Ca-Tier 719* †
Sektion ergibt Blutüberfüllung der Organe, bes. von Lunge, Leber, Herz.

8. Tag:
Besonders die Ca-Tiere erscheinen apathisch; schlechteres Allgemeinbefinden als bei den Kontrolltieren. Im örtlichen Befund keine besonderen Veränderungen und verwertbaren Unterschiede.

9. Tag: † *716.* † *717.* † *718.*
Sektion: Starke Blutfülle der Organe, vereinzelt Blutungen in den Organen.

Kontrolltiere:

Kontrolltier 720. Kontrolltier 721. Kontrolltier 722. Kontrolltier 723.

Das Bild entspricht im wesentlichen dem der Ca-Tiere.

Am 4. Versuchstag stirbt *722.*

Im weiteren Verlauf bieten die Kontrolltiere einen etwas besseren Allgemeinbefund.

Am 12. Versuchstag leben die Tiere noch, werden ausgeschaltet.

Ergebnis zu Versuch 8:

Das örtliche Vergiftungsbild ist wenig unterschiedlich. Den günstigeren Allgemeinbefund zeigen die nicht mit Ca behandelten Tiere. Mit großer Wahrscheinlichkeit ist hierfür verantwortlich zu machen die mehr einseitige Fütterung mit Ca-Kleie bzw. die übliche gemischte Nahrung der Kontrolltiere.

Versuch 9.

Um alle Fehlerquellen möglichst auszuschalten, wird folgende Versuchsanordnung getroffen:

Bei 8 gleichartigen Meerschweinchen wird die Rückenhaut in markstückgroßer Ausdehnung mittels Schere freigelegt. Unter Verwendung der besonders präzise arbeitenden Tropfapparatur von *E. Lauven* wird der ge-

schorene Bezirk mit 2 Tropfen Ds.-Lösung (Ds. in CCl_4 im Verhältnis 3:10) vergiftet.

4 Tieren werden täglich je 6 g Ca-Pulver mit Kleie vermischt dargereicht. Außerdem wird etwas Grünfutter gereicht.

Versuchsprotokoll:

Schon 20 Minuten nach Verätzung reagieren die Tiere mit stürmischen Bewegungen und allgemeiner Unruhe.

An den folgenden Tagen zeigt sich ein örtlich kaum erkennbares Vergiftungsbild: ganz geringe Rötung.

Durch Kratzen und Lecken ist Ds. auf Schnauze und Pfote übertragen worden. Es zeigen sich dort geringe Nässung und Verklebung.

Nach dem 4. Tag sind die Tiere nicht recht munter.

Am 5. Tag sind tot: 1 Ca-Tier — 2 Kontrolltiere.

Ein besonderer pathologischer Befund wird nicht festgestellt, außer der vorher beschriebenen vermehrten Organblutfülle. Schnauzen sind leicht verklebt und Nasenumgebung verschorft.

Am 6. Tag sind tot: 2 Kontrolltiere.

Am 7. Tag ist tot: 1 Ca-Tier.

Am 8. Tag ist tot: 1 Ca-Tier.

Ergebnis zu Versuch 9:

Von 8 Versuchstieren überlebt den 9. Tag nur ein Ca-Tier. Daraus können wiederum keine Folgerungen gezogen werden. Vermutlich war die Giftdosis noch zu hoch. Die Möglichkeiten, feinere verwertbare Unterschiede festzustellen, sind beim Meerschweinchen kaum möglich.

Versuch 10.

Unter Anwendung der genauest dosierten Vergiftung und der kombinierten Ca-Behandlung (Ca-Injektion und Ca-Fütterung) wird noch ein Kaninchenversuch angesetzt.

Vormittags werden 6 Albinos mit je 2 Tropfen der Ds.-Lösung (Ds. in CCl_4 = 3:10) auf der rechten Innenohrfläche vergiftet.

3 der Tiere werden wie folgt mit Ca behandelt:

30 Minuten nach Einwirken des Giftes 3 ccm Ca-Sandoz iv., 6 ccm im.; gegen Abend wird ein Ca-Depot von 6 ccm im. verabfolgt.

Der täglichen Nahrung werden 3 g Ca-Pulver mit Kleie vermischt zugesetzt.

Versuchsprotokoll:

Ca-Tier 954.	*Ca-Tier 955.*	*Ca-Tier 958.*
1. Tag:		
Gleichförmige Rötung und Schwellung der betroffenen Ohren.		
2. Tag:		
Blauverfärbung der verlosteten Stellen; massive Schwellung besonders bei 955 und 958.		
4. Tag:		
Blau-rote Verfärbung, Schwellung, Exsudation; bei 955 fleckförmige subepitheliale Blutung im mittleren Ohrteil.		
6. Tag:		
Leichte Schwellung des gesamten Ohres; keine Exsudation.	Oberfläche nässend, blutige Krusten, wulstige Schwellung, schlechter A.-Z.	Geringe Exsudation, umschriebene Blauverfärbung, geringste Schwellung.
10. Tag:		
Spitze nässend, geringe Verschorfung, weißliche Quellung der Ohrinnenhaut.	Das gesamte Ohr stark wulstig aufgetrieben. Krusten.	Spitze trocken verklebt, geringe Schwellung.
12. Tag:		
Exitus.		
14. Tag:		
	Exitus.	
22. Tag:		
		Vorteilhafter Lokalbefund; mäßiger Allgemeinzustand.
Kontrolltiere:		
Kontrolltier 953.	*Kontrolltier 957.*	*Kontrolltier 964.*

Die ersten 3 Tage zeigen im Vergleich zu den Ca-Tieren kein unterschiedliches Bild. — Am 4. Tage scheinen die örtlichen Vorgänge der Schwellung und Exsudation eher weniger stark ausgeprägt.

6. Tag:		
Spitze verklebt; Exsudation.	Teigige Schwellung des ganzen Ohres; blutige Krusten; schlechter Allgemeinzustand.	Geringe Exsudation; mäß. Schwellung.

10. Tag:

Mäßige diffuse Schwell., wulstige Randpartien.	Ohr ziemlich trocken; Verklebung; Verkrustung.	Verklebung; beginnende Eiterung; guter A.-Z.

25. Tag:

Krustige Auflagerung; narbige Schrumpfung. Gewichtszunahme.	Harte Krusten, die sich z. T. ablösen. Keine Gewichtszunahme.	Teils krustige, teils eitrig weiche Massen. Gewichtszunahme.

Gewichtstabelle

	Ca-Tier 954	Ca-Tier 955	Ca-Tier 958	Kontr.-T. 953	Kontr.-T. 957	Kontr.-T. 964
1. Tag	2640	2150	2150	2650	2100	2450
4. ,,	2450	1900	2100	2200	1900	2400
8. ,,	2100	1800	2000	2450	1800	2200
12. ,,	†					
14. ,,		†				
25. ,,			2100	2700	1850	2550

Ergebnis zu Versuch 10:

Die Ca-Tiere werden 17 Tage lang mit Ca-Futter gefüttert. Ein unterschiedliches Vergiftungsbild im Sinne einer therapeutischen Beeinflussung ist nicht nachweisbar. Eher entwickelten sich die mit Ca gefütterten Tiere weniger gut; der Allgemeinzustand ist zweifellos schlechter. Selbst die anfänglich bei Ca-Injektion festgestellte Herabminderung der symptomatischen exsudativen Vorgänge kann hier nicht beobachtet werden.

Eine Ca-Darreichung per os wird wegen der dafür nachgewiesenen schlechten Resorptionsverhältnisse keinen Erfolg versprechen. Ca in halbwegs wirksamer Dosierung zum Futter gegeben, stellt immer eine einseitige nährstoff- und vitaminarme Nahrung dar. Zudem wird die Freßlust beeinträchtigt; die Folgen für den ohnehin geschädigten Organismus können nicht ausbleiben.

Versuch 11.

Die Methode des makroskopischen Vergleichs der Ds.-Hautschädigung bei mit Ca behandelten Tieren und solchen ohne therapeutische Beeinflussung macht erhebliche Schwierigkeiten.

Um Feinheiten zu erfassen, soll diese Versuchsreihe die histologischen Hautveränderungen der mit Ds. vergifteten und mit Ca gespritzten Tiere behandeln.

Versuchsanordnung:

6 gleichbeschaffene Kaninchen. Rückenhaut wird tags zuvor in fünfmarkstückgroßer Ausdehnung enthaart.

Verlostet wird unter Verwendung der Spezial-Kapillar-Bürette *Lauven.* Der zu verätzende Bezirk wird zur späteren Kenntlichmachung mit Fettstift umrandet.

Bei allen Tieren wird wie folgt verlostet:

(Ds.-Lösung in CCl_4 = 3:10)

Enthaarte Rückenhaut: 4 Tropfen.

Innenohrfläche: 3 Tropfen.

3 Tiere erhalten Ca: 10 ccm iv. + 10 ccm im.

In wechselnden Zeitabständen werden darauf je ein Ca- und ein Kontrolltier durch Nackenschlag getötet, die betroffene Hautstelle excidiert und in Formalin eingelegt. Die gewonnenen Hautstücke werden als Paraffinschnitte gefärbt und verarbeitet.

Versuchsprotokoll:

Ca-Tiere:

1. *Nr. 904.*
Ohr: 3 Tropfen Ds.
Rückenhaut: 4 Tropfen.
Nach 45 Minuten:
10 ccm Ca iv.
10 ccm Ca im.
Nach 90 Min.: Nackenschlag.
Hautstücke in Formalin.

Histologischer Befund:

Ohr: Veränderungen besonders in Kapillarnähe. Keine feststellbare Saftdurchtränkung des Gewebes. Kapillaren erscheinen etwas erweitert, hier und da Diapedese von Leukozyten. Deutliche Randstellung von Leukozyten. Kleine Leukozytennester in Gefäßnähe.

Rückenhaut: Weitere Kapillaren, gering vermehrte Saftdurchtränkung des Gewebes.

Kontrolltiere.

Wie 904; kein Ca.

Histologischer Befund:

Ohr: Verquellung; geringe leukozytäre Reaktion. Randstellung d. L.
Rückenhaut: Geringe Ödembildung. Monozytäre Elemente; starke leukozytäre Infiltration.

Beurteilung:

Stärkere Gewebsreaktion beim nicht behandelten Tier; inwieweit die Vorgänge pathologisch sind oder Ausdruck des abwehrenden Gewebes, ist schwer zu entscheiden.

2. Nr. 907.

Ohr: 3 Tropfen Ds.
Rückenhaut: 4 Tropfen Ds.
Nach 35 Minuten:
10 ccm Ca iv.
10 ccm Ca im.
Nach 135 Min.: Nackenschlag.
Excidierte Haut in Formalin.

Histologischer Befund:

Ohr: Erweiterte Kapillaren, Hyperämie und Stase, Diapedesisblutung, leukozytäre Infiltration.

Rückenhaut: Ödematöse Durchtränkung des Epithels, Transsudat; umschriebene Nekrose der Gefäßwand; Zellkerne z. T. gekörnt und wabig verquollen.

Nr. 903.

Wie 907; ohne Ca.

Histologischer Befund:

Ohr: Multiple kleine Blutungen, entzündliche Reaktion der oberen Hautschicht mit Kernzerfall und beginnender Nekrose um die Buchten der Haarbälge.

Beurteilung:

Erstmalig stärkere Gewebsschädigung; Kapillarlähmung und beginnende Zellnekrose.

3. Nr. 906.

Vergiftung wie vorher.
Nach 55 Minuten:
10 ccm Ca iv.
10 ccm Ca im.
Nach 18 Std. 15 Min.: Nackenschlag;
Hautstücke in Formalin;
Paraffinschnitte.

Histologischer Befund:

Ohr: Vermehrtes Transsudat, Gewebe diffus mit Leukozyten durchsetzt (Phlegmone); fortschreitende Nekrose durch das Epithel ins Unterhautzellgewebe.

Nr. 908.

Wie 906, ohne Ca.

Histologischer Befund:

Ohr: Diffuse Infiltration; geringe Blutung ins Gewebe; beginnende Abhebung des Epithels; wabige Kernstruktur; Kokken?

Rückenhaut: Epitheliale Infiltration wie beim Ohr.

Rückenhaut: Phagozytierende Leukozyten; Quellung der Epidermiszellen; umschriebene Nekrose mit Kernzerfall; eosinophile Leukozyten.

Beurteilung:

Keine verwertbaren Unterschiede zwischen Ca- und Kontrolltier.

Versuch 11a.

Bei 2 Kaninchen wird ein Bezirk der Rückenhaut geschoren. Leukoplastrahmen. Zur Vergiftung dient unverdünntes, mit Sudan angefärbtes Ds.

Auf die Innenohrfläche wird 1 Tropfen der Lösung gebracht, auf den geschorenen Rückenbezirk 2 Tropfen.

Tier Nr. 485 erhält 20 Minuten nach Verlostung 5 ccm Ca iv. + 5 ccm Ca im.

Beide Tiere werden nach 2 Stunden durch Nackenschlag getötet. Exzision der Hautstellen. Formalin. Paraffinschnitte.

Histologischer Befund:

1. *Ca-Tier Nr. 485.*

Ohr: Keine Gewebsreaktion erkennbar.

Rückenhaut: Geringgradige Verquellung des Gewebes: keine Kapillarreizung erkennbar.

2. *Kontrolltier Nr. 486.*

Ohr: Kapillaren weit.

Stellenweise perivaskulär leukozytäre Infiltrate.

Größere diffuse Blutungen im Unterhautzellgewebe, besonders dem Ohrknorpel aufsitzend (evtl. traumatisch bedingt).

Rückenhaut: Beginnende Auflockerung des Epithels.

Homogenisierung der Bindegewebsfasern, Verklumpung derselben besonders in der Umgebung der Haarbälge. Stellenweise geronnenes Transsudat.

Ergebnis zu Versuch 11:

Die Präparate machen vor allem die Schädigung der Gefäße und ihre Folgen deutlich.

Die 6 Vergleichspräparate der 1. Versuchsreihe erlauben keine günstigere Beurteilung der mit Ca behandelten Tiere.

Die Ca-Injektion hat also die objektiven örtlichen Schädigungen zumindest zurückgehalten — wenn nicht die verschiedene Reaktionslage der verwendeten Tiere maßgebend ist.

Die Präparate von 11a zeigen deutliche Herabminderung bzw. Fehlen der Erscheinungen beim mit Ca gespritzten Tier.

Zusammenfassendes Ergebnis:

Die in verschiedenen Versuchsreihen geprüfte Beeinflussung der Hautschädigung zeigt keineswegs einheitlich verwertbare Teilergebnisse. Wenn wir nicht die verschieden starke Ausprägung der örtlichen Schädigung, sondern das Verhältnis der zum Tode gekommenen Tiere als Maßstab der Ca-Wirkung nehmen, zeigt sich folgendes Bild:

34 Kaninchen 16 Meerschweinchen 50 Versuchstiere	es sterben	es überleben
Ca-Tiere	7 Kaninchen (= 20,6 %) 7 Meerschweinchen (= 43,8 %) 14 Tiere (= 28 % der Versuchstiere)	10 Kaninchen (= 29,4 %) 1 Meerschweinchen (= 6,3 %) 11 Tiere (= 22 % der Versuchstiere)
Kontroll-Tiere	5 Kaninchen (= 14,7 %) 5 Meerschweinchen (= 31,3 %) 10 Tiere (= 20 %)	12 Kaninchen (= 35,4 %) 3 Meerschweinchen (= 18,8 %) 15 Tiere (= 30 %)

Für den Grad der Erkrankung und der unterschiedlichen Entwicklung bei Ca-Behandlung ist ein statistisch verwertbarer Teilindikator nicht immer objektiv feststellbar. Das rein örtliche durch Ds.-Einwirkung hervorgerufene Vergiftungsbild wird recht bald durch die hinzukommende eitrige Infektion verschleiert. Wir haben den bekannten chronischen Zustand der Haut- und Allgemeinschädigung vor uns, der dem Versuch einer Einflußnahme hartnäckig trotzt. Bei der Beurteilung therapeutischer Möglichkeiten dürfen bei der Eigenart unseres Vergiftungsbildes deshalb nicht so sehr mehr oder weniger deutbare Symptome, als vielmehr das gesamte klinische Bild ins Auge gefaßt werden. Nur mit Vorsicht darf geschlossen werden, daß hier und dort der Krankheitsverlauf wirklich durch therapeutische Maßnahmen objektiv günstig beeinflußt wird; denn die vorliegende Schädigung zeigt oft individuelle, recht beträchtliche Unterschiede in Grad und Auswirkung — auch bei vermeintlich gleichartigen Voraussetzungen.

Selbstverständlich sind Tierversuche nicht in jedem Falle überzeugend und können vor allem nicht vorbehaltlos auf die menschliche Pathologie übertragen werden. Die beim Kaninchen angewandten Ca-Dosen kommen in proportionaler Dosis für den Menschen natürlich nicht in Frage.

Unter Zusammenfassung der verschiedenen Auswirkungen kann dann als Versuchsergebnis festgestellt werden:

1. *Große, parenteral verabfolgte Ca-Gaben vermögen die ersten Äußerungen der Hautschädigung öfters zu beeinflussen, und zwar rein symptomatisch im Sinne der bekannten entzündungs- und exsudationshemmenden Wirkung.*

2. *Eine günstige Beeinflussung des gesamten Krankheitsbildes kann auf Grund der Tierversuche nicht anerkannt werden.*

Die Versuche lassen mehrfach erkennen, daß für den Grad und Verlauf des Krankheitsbildes der allgemeine Kräftezustand des vergifteten Tieres von besonderem Einfluß ist. Selbst wenn das ionisierte Ca die örtliche Entzündungsbereitschaft im günstigen Sinne beeinflussen würde, so muß doch gerade bei der komplizierten Wirkung des Ds. das Abwehrvermögen des Gesamtorganismus in den Vordergrund treten. Bei der hier geprüften Therapie wird lediglich ein einziges Medikament gegen die Vielheit der Erscheinungen eingesetzt. Eine schematische Behandlung — wie sie im Tierversuch kaum anders möglich ist — wird aber schon bei Betrachtung der Verschiedenartigkeit der Schädigungsgrade für unzulänglich erklärt werden müssen.

Werden die vorliegenden Versuchsergebnisse zur Calciumbehandlung Ds.-geschädigter menschlicher Haut in Beziehung gebracht, so kann eine erfolgversprechende Wirkung nicht erwartet werden.

Herrn Oberstarzt *Dr. Muntsch* danke ich hiermit ergebenst für Überlassung des Themas und wertvolle Anregungen bei Durchführung der Versuche.

Literatur:

1. *Ca-Literatur:*

Bier, A.: Die Entzündung. Arch. klin. Chir. 176, 407—449 (1933).

Billigheimer: Klin. Wschr. 1923.

Brenner C.: Ca-Behandlung bei Blutungen und Erysipel. Zbl. Chir. 1932, 1918—1921.

Cantarow: Blutzucker, anorg. Phosphor nach einer iv. Ca-Injektion. Amer. J. Physiol. 115, 1—4 (1936).

Chiari, R. und *H. Januscke:* Hemmung von Transsudat- und Exsudatbildung durch Ca-Salze. Arch. exp. Pathol. u. Pharmak. 1911.

Dirr, K.: Einfluß des Ca auf den Serum-Ca-Gehalt. Münch. med. Wschr. 1934, 1694—1695.

Dörffel, J.: Mineralstoffwechsel der Haut. Med. Welt 1936, 113—115.

Felsenfeld, O.: Ca-Studien. Z. exp. Med. 82, 375—381.

Freemann, S.: Reaktion des Serum-Ca auf Ca-Zufuhr. J. of biol. Chem. 1935, 12, 1—7.

Fuerst, K.: Arch. f. exp. Pathol. 1925, 105, 238.

Gerwig A.: Ca-Therapie in der Dermatovenerologie. Dermat. Wschr. 1930, Nr. 30.

de Haan: Biochem. Ztschr. 1910, Bd. 24, 470.

Hamburger, J.: Biochem. Z. 1922, Bd. 129, S. 151, 153.

Heubner: Handbuch der Balneologie. 1921. Bd. 2.

Heubner und *Rona:* Biochem. Ztschr. 93, 187 (1919).

Hoesch: Enterale und parenterale Zufuhr von Kalk. Klin. Wschr. Nr. 13 (1935).

Kayser, C.: 20 Jahre Kalktherapie beim Asthma bronchiale. Ztschr. f. ärztl. Fortb. Nr. 13 (1934).

Karrenberg, L. C.: Glukons. Ca in der Dermatologie. Dermat. Wschr. 1928, Nr. 16.

Klinke, K.: Neuere Ergebnisse der Ca-Forschung. Ergebn. d. Physiol. 1928, S. 235—304.

Kottmann: Schweiz. med. Wschr. 1927, Nr. 18.

Lipschütz W. und *F. Schmitt:* Studien zur Pharmakologie der Entzündung. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak. 1932, S. 641.

Loew, O.: Die physiol. Funktion des Ca. Angew. Bot. 19, 169—182.

Luithlen: Arch. f. exp. Pathol. Bd. 68/69; Wien. klin. Wschr. 1912. Nr. 18.

Nonnenbruch, W.: Experimenteller Beitrag zur Ca-Therapie der entzündlichen Magen- und Darmerkrankungen. Med. Klin. 1933.

Pfannenstiel: Münch. med. Wschr. 1930, 619.

Rehfeld: Prakt. Tbcblätter, Bd. 5, Heft 1.

Rosenow: Der Einfluß parentaler Ca-Zufuhr auf die Durchlässigkeit der Gefäßwand. Z. exp. Med. 1916, IV. Bd.

Rothlin, E.: Untersuchungen über Resorption und Wirkungsweise des glukonsauren Ca. Z. f. ges. exp. Med. 1929, Heft 5—6. Schweiz. med. Wschr., 57. Jahrg., Nr. 17.

Schaffler: D. med. Wschr. 1927, Nr. 42.

Schikorr, Ruth: Über Entzündungshemmung durch Atophan und Ca. Arch. exp. Pathol. u. Pharmak. 1932, S. 196.

Schloßmann, H.: Klin. Wschr. 1925, Nr. 26.

Schück, F.: Chem. Wundbehandlung und Diätfrage. Med. Welt. 1933, Nr. 33.

Steffen, W.: Entzündungsbereitschaft der Haut durch Atophan, Ca, Vigantol. Dermat. Wschr. 1932, 1399—1401.

Stern: Klin. Wschr. 1931, 144.

Unger, R.: Erfahrungen mit parenteraler Ca-Therapie. Therapie d. Gegenw. 1935, Nr. 2.

Werner, W.: Indikationen der Ca-Therapie. Fortschr. d. Therapie. 1934, 9.

Zondek: Ergebn. d. ges. Med. 1924, Bd. 5. Die Elektrolyte. 1928, S. 328.

2. *Literatur über Dichlordiäthylsulfid.*

Büscher: Grün- und Gelbkreuz. 1932.

Dörffel und *Pöpping:* Tierexper. Untersuchungen über Veränderungen der Haut nach Ätzung mit Dichl. u. Mineralsäuren. Virchows Arch. 1935, 1. Heft.

Eichholtz, E. und *Wachsmuth, H. O.:* Zur Pathologie und Therapie der Kampfstoffvergiftungen. Ztschr. f. ärztl. Fortbildg. 1. August 1936.

Flury und *Zernik:* Schädliche Gase. Berlin 1931.

Flury und *Wieland:* Über Kampfgasvergiftungen. 1921. Ztschr. f. d. ges. exp. Medizin, 1921, 13. Bd.

Heitzmann, O.: Ztschr. f. d. ges. exp. Med. 1921, S. 484 ff.

Keeser, E.: Zur Prophylaxe und Therapie der Senfgasschädigungen der Haut.

Maas: Biologie und Toxikologie der chem. Kampfmittel.

Meyer, J.: Der Gaskampf und die schädlichen Kampfstoffe. 1935.

Muntsch, O.: Beiträge zur Behandlung der Hautschädigung durch Dichlordiäthylsulfid. Inaug.-Diss. 1928, Würzburg.

— Leitfaden der Pathologie und Therapie der Kampfstofferkrankungen. 1936.

Rehbein, M.: Hautwirkung des Lost im Tierversuch. Dermat. Wschr. 1921, Nr. 33.

Richters, C. E.: Die Tiere im chem. Kriege. 1934.

Starkenstein-Rost-Pohl: Toxikologie.

Lebenslauf

Ich wurde am 29. 7. 1913 zu Siegen i. W. geboren als Sohn des Dentisten Emil Ermert und seiner Ehefrau Minna geb. Pries. Nach vierjähriger Grundschulzeit besuchte ich die Oberrealschule Weidenau-Sieg und bestand dort Ostern 1932 die Reifeprüfung.

Das Studium begann ich in Rostock und setzte es in Marburg fort bis zum Abschluß der ärztlichen und zahnärztlichen Vorprüfung (S. S. 1934). Anschließend verpflichtete ich mich freiwillig zum Heeresdienst, wurde Sanitätsoffiziersanwärter und ab 1. 4. 1935 der Militärärztlichen Akademie unterstellt. Die klinischen Semester verbrachte ich in Berlin und beendete am 21. 9. 1938 das med. Staatsexamen. Ich wurde als Unterarzt der San.-Abt. 23 und zur Ableistung des praktischen Jahres dem Heeresstandortlazarett Tempelhof zugeteilt.